Alvorlige blødningskomplikationer udløst af warfarinbehandling med international normalized ratio 2,1

Casper Kierulf-Lassen[1], Anne-Mette Hvas[2] & Birgitte Klindt Poulsen[1]

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Center for Hæmofili og Trombose, Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2015;177:V05130293

KASUISTIK

Monitorering af warfarin med *international normalized ratio* (INR) medfører, at behandlingen oftest er sikker og effektiv til forebyggelse af tromboemboliske hændelser. Blødning er den væsentligste komplikation i forbindelse med behandlingen. Risikoen stiger eksponentielt ved INR over 4,5, men blødninger forekommer også ved lavere niveauer [1].

Her beskrives en sygehistorie, hvor en patient med alvorlige indlæggelseskrævende blødninger i underekstremiteterne havde en INR på 2,1 og samtidig svært forlænget aktiveret tromboplastintid (APTT) på 135 s, udløst af en abnorm reaktion på warfarin og flere mulige medikamentelle interaktioner.

SYGEHISTORIE

En 52-årig mand blev indlagt med hævelse af underekstremiteterne, spredte rødlige og blålige misfarvninger af huden og diffuse muskelsmerter. Han havde tidligere fået diagnosticeret depression og for nylig atrieflimren. Frem mod en planlagt radiofrekvensablation var han blevet sat i warfarin- og 2-stofs-antiarytmisk behandling.

Han havde ingen familiære dispositioner til blødersygdomme, og der var anamnestisk aldrig forekommet abnorme blødninger til trods for adskillige tidligere operationer og flere traumer i forbindelse med hans erhverv.

På det tidspunkt, hvor han blev indlagt, tog han følgende medicin: warfarin 45 mg/ugentl., flecainid 100 mg × 2 dagl., verapamil 120 mg × 2 dagl., lansoprazol 15 mg × 1 dagl. og sertralin 100 mg × 1 dagl.

Den primære mistanke var venstresidig dyb venetrombose, hvilket blev afkræftet ved ultralydskanning. To dage senere blev patienten genindlagt, nu med tydelige objektive tegn på dybe blødninger i underekstremiteterne. Man konstaterede en forskel i omkreds af højre og venstre lår på 11 cm og et ledsagende fald i hæmoglobinniveauet på 4,6 mmol/l i forhold til habituelt niveau. På baggrund af en abnormt forlænget APTT på 135 s (**Tabel 1**) blev der taget kontakt til Center for Hæmofili og Trombose, Aarhus Universitetshospital (AUH) mhp. videre udredning og behandlingstiltag. Endvidere blev Klinisk Farmakologisk Afdeling, AUH, kontaktet mhp. en gennemgang af patientens medicin i forhold til blødningsrisiko.

De initiale laboratorieundersøgelser viste en svær mangel på koagulationsfaktor IX (Tabel 1). Warfarin blev seponeret, og patienten fik to portioner frisk frosset plasma, to portioner SAG-M-blod og 10 mg phytomenadion og blev efter få dage udskrevet med en plan for senere opfølgning. Koagulationsanalyserne normaliseredes fuldstændigt, hvorefter man tilskrev blødningerne et muligt samspil af flere faktorer.

TABEL 1

Initiale laboratorieundersøgelser.

Analyse	Reference-interval	Indlæggelse	Dag 2	Dag 3	Dag 8
B-hæmoglobinkoncentration, mmol/l	8,3-10,5	6,7	5,9	5,1	7
B-trombocytter, × 10^9/l	145-350	248	239	234	390
INR: P-koagulationsfaktorer 2,7,10	0,9-1,2	2,1	2,1	1,2	1
APTT, s	25-38		135	35	30
P-koagulationsfaktor IX, × 10^3 IE/l	0,69-1,49		0,1		1,37
P-koagulationsfaktor IX-antistof, × 10^3 arbitrære E	< 0,6		< 0,6		
Trombocyt(B)-aggregation, ADP-induceret, arbitrær aktivitet	483-1.137				960
Trombocyt(B)-aggregation, kollageninduceret, arbitrær aktivitet	560-1.070				1.108
Trombocyt(B)-aggregation, ristocetininduceret (ristocetin = 0,20 g/l), arbitrær aktivitet	25-257				70
Trombocyt(B)-aggregation, ristocetininduceret (ristocetin = 0,77 g/l), arbitrær aktivitet	604-1.530				1.409

ADP = adenosindifosfat; APTT = aktiveret tromboplastintid; INR = *international normalized ratio*

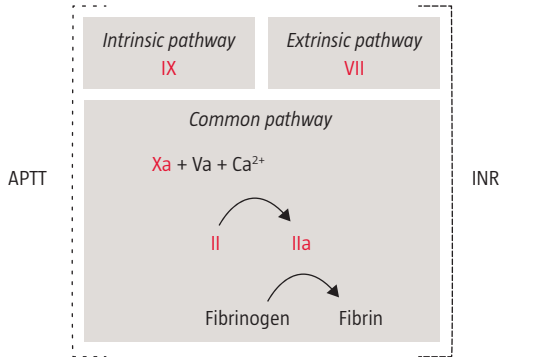
DISKUSSION

På trods af at INR i hele forløbet havde været i eller under terapeutisk niveau, havde patienten i sygehistorien en abnormt øget blødningstendens. Overdosering af warfarin fører normalt til stigende INR og en ligefrem proportional stigning i APTT [2].

Som den eneste af de K-vitaminafhængige koa-

FIGUR 1

Forenklet oversigt over koagulationskaskaden. Aktiveret tromboplastintid (APTT) måler aktiviteten af *intrinsic pathway* og *common pathway*, mens *international normalized ratio* (INR) er en test af *extrinsic pathway* og *common pathway*. De K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer er markeret med rødt.



gulationsfaktorer indgår faktor IX ikke i INR-analysen, men derimod i APTT-analysen. Den påfaldende diskrepans mellem INR og APTT skyldes således faktor IX-manglen (**Figur 1**). *Missense*-mutationer i faktor IX-propeptidet enten p.Ala10Val eller p.Ala10Thr, som øger følsomheden for warfarin og blødningsrisikoen under AK-behandling, er tidligere beskrevet og må formodes at have været til stede hos patienten i sygehistorien [3]. Warfarin fører hos disse patienter til et relativt større fald i faktor IX end i faktor II, VII og X (Figur 1). Tilstanden nedarves X-bundet recessivt. Det er foreslået, at mandlige patienter med warfarininduceret blødning, kraftigt forlænget APTT i forhold til INR og svær selektiv faktor IX-mangel bør udredes for denne mutation. Andre medvirkende årsager til blødningerne kan dog ikke udelukkes.

Selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) kan hæmme trombocytters aggregationsevne ved at reducere deres indhold af serotonin. Især SSRI med udtalt hæmning af serotoningenoptaget (f.eks. sertralin) kan forårsage abnorm blødningstendens [4]. Verapamil har klinisk betydende inhiberende effekt på såvel CYP3A4 som efflukstransportøren P-glykoprotein, hvilket hos patienten i sygehistorien kan have ført til hæmmet udskillelse af sertralin og øget risiko for blødning [5]. Trombocytfunktionsundersøgelsen viste dog normale forhold hos patienten (Tabel 1).

Patientforløbet understreger vigtigheden af altid at overveje, hvordan medikamentel behandling kan ændre den hæmostatiske balance og dermed øge risikoen for alvorlige blødninger. Herudover må man være opmærksom på, at warfarin i meget sjældne tilfælde kan føre til abnorm blødningstendens, selvom INR er i eller under terapeutisk niveau. Her vil APTT kunne være vejledende for, hvilke yderligere laboratorieundersøgelser der kan komme på tale.

SUMMARY

Casper Kierulf-Lassen, Birgitte Klindt Poulsen & Anne-Mette Hvas:
Serious bleeding complications caused by warfarin with international normalized ratio 2.1
Ugeskr Læger 2015;177:V05130293

The risk of bleeding due to anticoagulation therapy with warfarin rises exponentially, when the international normalized ratio (INR) exceeds 4.5. We present a 52-year-old male admitted to the hospital with severe bleeding in the lower limbs caused by warfarin. Laboratory tests showed therapeutic INR (2.1), however the activated partial tromboplastin time was unusually prolonged (135 sec.) and a severe, reversible reduction in factor IX was detected. These findings were suggestive of a mutation in the factor IX propeptide, but thrombocytopathy induced by selective serotonin re-uptake inhibitors could have worsened the bleeding.

KORRESPONDANCE: *Casper Kierulf-Lassen*, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Wilhelm Meyers Allé 4, 8000 Aarhus C.
E-mail: cklassen@dadlnet.dk

ANTAGET: 11. juli 2013
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. september 2013
INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - Who is at risk, and how best to identify such patients. Thromb Haemost 2009;102:268-78.
2. Hauser VM, Rozek SL. Effect of warfarin on the activated partial thromboplastin time. Drug Intell Clin Pharm 1986;20:964-7.
3. Oldenburg J, Kriz K, Wuillemin WA et al. Genetic predisposition to bleeding during oral anticoagulant therapy: evidence for common founder mutations (FIX-Val-10 and FIXThr-10) and an independent CpG hotspot mutation (FIXThr-10). Thromb Haemost 2001;85:454-7.
4. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. Dialogues Clin Neurosci 2007;9:47-59.
5. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2003;42:59-98.